



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(88) Veröffentlichungstag A3:
21.08.2019 Patentblatt 2019/34

(51) Int Cl.:
C07K 14/195 (2006.01) C07K 14/33 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(43) Veröffentlichungstag A2:
17.07.2019 Patentblatt 2019/29

(21) Anmeldenummer: **18212034.5**

(22) Anmeldetag: **26.04.2006**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR

(30) Priorität: **26.04.2005 DE 102005019302**

(62) Dokumentnummer(n) der früheren Anmeldung(en) nach Art. 76 EPÜ:
17154062.8 / 3 181 578
10011509.6 / 2 345 666
06724595.1 / 1 874 803

(71) Anmelder: **Ipsen Bioinnovation Limited**
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB)

(72) Erfinder:

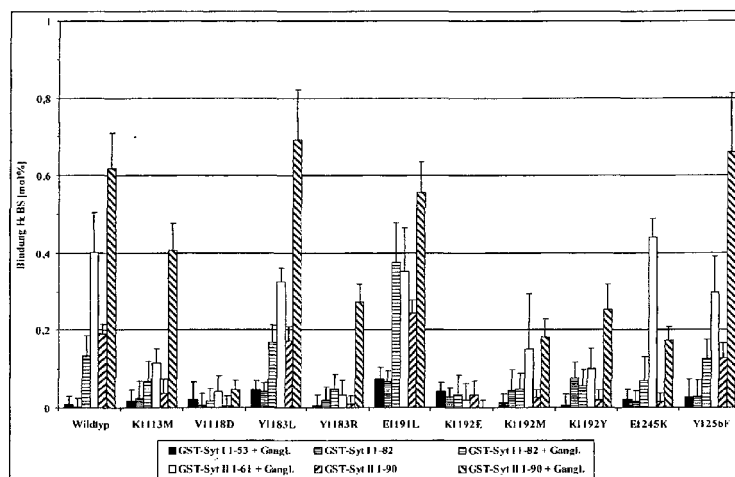
- **RUMMEL, Andreas**
30171 Hannover (DE)
- **WEIL, Tanja**
70186 Stuttgart (DE)
- **GUTCAITS, Aleksandrs**
1006 Riga (LV)

(74) Vertreter: **Gregson, Anna Louise et al**
Mathys & Squire LLP
The Shard
32 London Bridge Street
London
SE1 9SG (GB)

(54) **CARRIER ZUM TARGETING VON NERVENZELLEN**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transportprotein, erhältlich durch Modifizierung der schweren Kette des von *Clostridium botulinum* gebildeten Neurotoxins, wobei (i) das Protein an Nervenzellen mit höherer oder niedrigerer Affinität bindet als das native Neurotoxin; (ii) das Protein im Vergleich zu dem nativen Neurotoxin eine erhöhte oder verringerte Neurotoxizität auf-

weist; vorzugsweise wird die Neurotoxizität im Hemidiaphragma-Assay bestimmt; und/oder (iii) das Protein im Vergleich zu dem nativen Neurotoxin eine geringere Affinität gegenüber neutralisierenden Antikörpern aufweist. Ferner werden Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung in kosmetischen und pharmazeutischen Zusammensetzungen angegeben.



Figur 1



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
EP 18 21 2034

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|--|--|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC) |
| X | WILLEMS A ET AL: "Sequence of the gene coding for the neurotoxin of Clostridium botulinum type A associated with infant botulism: comparison with other clostridial neurotoxins", RESEARCH IN MICROBIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 144, Nr. 7, 1993, Seiten 547-556, XP002350001, ISSN: 0923-2508 * Positions 1255 and 1256 of the amino acid sequence shown in Figure 2. * ----- | 1-15 | INV. C07K14/195 C07K14/33 A61K38/00 |
| X | RUMMEL A ET AL: "The Hcc-domain of botulinum neurotoxins A and B exhibits a singular ganglioside binding site displaying serotype specific carbohydrate interaction", MOLECULAR MICROBIOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC, OXFORD, GB, Bd. 51, Nr. 3, 15. Dezember 2003 (2003-12-15), Seiten 631-643, XP002363868, ISSN: 0950-382X * Abbildung 1 * ----- | 1-15 | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) C07K A61K |
| X | HUTSON R A ET AL: "NUCLEOTIDE SEQUENCE OF THE GENE CODING FOR NON-PROTEOLYTIC CLOSTRIDIUM BOTULINUM TYPE B NEUROTOXIN: COMPARISO WITH OTHER CLOSTRIDIAL NEUROTOXINS", CURRENT MICROBIOLOGY, NEW YORK, NY, US, Bd. 28, Nr. 2, 1994, Seiten 101-110, XP001079475, ISSN: 0343-8651 * Zusammenfassung; Abbildungen 2,3 * ----- -/-- | 1-15 | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort München | | Abschlußdatum der Recherche 8. Juli 2019 | Prüfer Griesinger, Irina |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
 EP 18 21 2034

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|--|---|------------------------------------|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC) |
| X | US 2003/215468 A1 (WILLIAMS JAMES A [US] ET AL) 20. November 2003 (2003-11-20) * SEQ ID NOs: 40 and 77; Beispiele 35,49 * ----- | 1-15 | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) |
| | | | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort München | | Abschlußdatum der Recherche 8. Juli 2019 | Prüfer Griesinger, Irina |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |

EPO FORM 1503 03/82 (P04C03)



Nummer der Anmeldung

EP 18 21 2034

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung Patentansprüche, für die eine Zahlung fällig war.

☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für jene Patentansprüche erstellt, für die keine Zahlung fällig war, sowie für die Patentansprüche, für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden, nämlich Patentansprüche:

☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Patentansprüche erstellt, für die keine Zahlung fällig war.

MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Siehe Ergänzungsblatt B

☐ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.

☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Recherchenabteilung nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

☒ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind, nämlich Patentansprüche:

1-15 (teilweise)

☐ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen, nämlich Patentansprüche:

☐ Der vorliegende ergänzende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen (Regel 164 (1) EPÜ).



**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 18 21 2034

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Ansprüche: 1-15(teilweise)

Transportprotein erhältlich durch die Modifizierung der schweren Kette des Neurotoxins von Clostridium botulinum Typ A (BoNT/A), Zusammensetzungen, die dieses Protein enthalten, deren Verwendung und die entsprechenden Herstellungsverfahren, Expressionsvektoren und Wirtszellen.

1.1. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1195 des BoNT/A modifiziert ist.

1.2. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1196 des BoNT/A modifiziert ist.

1.3. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1199 des BoNT/A modifiziert ist.

1.4. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1204 des BoNT/A modifiziert ist.

1.5. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1205 des BoNT/A modifiziert ist.

1.6. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1206 des BoNT/A modifiziert ist.

1.7. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1207 des BoNT/A modifiziert ist.

1.8. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1209 des BoNT/A modifiziert ist.

1.9. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1213 des BoNT/A



**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 18 21 2034

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

modifiziert ist.

1.10. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1217 des BoNT/A modifiziert ist.

1.11. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1255 des BoNT/A modifiziert ist.

1.12. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1256 des BoNT/A modifiziert ist.

1.13. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1258 des BoNT/A modifiziert ist.

1.14. Ansprüche: 1-15(teilweise)

wie Erfindung 1, wobei die Position 1260 des BoNT/A modifiziert ist.

2. Ansprüche: 1-15(teilweise)

Transportprotein erhältlich durch die Modifizierung der schweren Kette des Neurotoxins von Clostridium botulinum Typ B (BoNT/B), Zusammensetzungen, die dieses Protein enthalten, deren Verwendung und die entsprechenden Herstellungsverfahren, Expressionsvektoren und Wirtszellen; in ähnlicher Weise wie für die Erfindung 1 dargestellt, kann die Erfindung 2 gemäss der Modifikationen an Positionen 1113, 1114, 1116, 1117, 1118, 1182, 1183, 1186, 1188, 1191, 1192, 1193, 1194, 1204, 1243, 1245, 1254, 1255, and 1256 in Untererfindungen aufgeteilt werden.

3. Ansprüche: 1-15(teilweise)

Transportprotein erhältlich durch die Modifizierung der schweren Kette des Neurotoxins von Clostridium botulinum Typ G (BoNT/G), Zusammensetzungen, die dieses Protein enthalten, deren Verwendung und die entsprechenden Herstellungsverfahren, Expressionsvektoren und Wirtszellen; in ähnlicher Weise wie für die Erfindung 1 dargestellt, kann die Erfindung 3 gemäss der Modifikationen an Positionen



**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 18 21 2034

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1121, 1123, 1124, 1125, 1126, 1190, 1191, 1194, 1196, 1199,
1200, 1201, 1202, 1212, 1248, 1250, 1251 und 1262 in
Untererfindungen aufgeteilt werden.

Bitte zu beachten dass für alle unter Punkt 1 aufgeführten Erfindungen, obwohl diese nicht unbedingt durch ein gemeinsames erfinderisches Konzept verbunden sind, ohne Mehraufwand der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, eine vollständige Recherche durchgeführt werden konnte.

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 18 21 2034

5 In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

08-07-2019

| | | | | | | |
|----|--|----|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| 10 | Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
| | US 2003215468 | A1 | 20-11-2003 | US | 6967088 B1 | 22-11-2005 |
| | | | | US | 2003215468 A1 | 20-11-2003 |
| 15 | | | | US | 2003219457 A1 | 27-11-2003 |
| | | | | US | 2004115215 A1 | 17-06-2004 |
| | | | | US | 2004142455 A1 | 22-07-2004 |
| | | | | US | 2004219637 A1 | 04-11-2004 |
| | | | | US | 2004235118 A1 | 25-11-2004 |
| | | | | US | 2004253673 A1 | 16-12-2004 |
| 20 | | | | US | 2005238665 A1 | 27-10-2005 |
| | | | | US | 2007269861 A1 | 22-11-2007 |
| | ----- | | | | | |
| 25 | | | | | | |
| 30 | | | | | | |
| 35 | | | | | | |
| 40 | | | | | | |
| 45 | | | | | | |
| 50 | | | | | | |
| 55 | | | | | | |

EPO FORM P0461

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82